Aus der Haut-Klinik der Universität Tübingen
Vorstand: Prof. Dr. Linser.

# Liegt dem Herpes Simplex eine Erkrankung der nervösen Centralorgane zu Grunde?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
KURT HÖRING
aus Stuttgart

1937

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen.

Dekan: Professor Dr. Usadel

Berichterstatter: Professor Dr. Linser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Schon jahrzehntelang beschäftigt die Forscher auf dem Gebiet der Dermatologie das Herpesproblem und bis heute ist noch vieles im unklaren. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts tauchte die Unitätshypothese auf, deren Verfechter u. a. von Bärensprung und Gerhardt waren, die sich auf den Standpunkt stellten, Herpes simplex und Zoster seien die gleiche Erkrankung. Im Gegensatz hiezu befanden sich die Anhänger der Dualitätslehre, wie von Hebra, Lagaut, Unna u. a. Diese wiesen für ihre Hypothese auf den wesentlichen Unterschied zwischen Zoster und Herpes simplex hin. Um dies rein äußerlich deutlich zu machen, ließen sie beim „Herpes Zoster" das Wort Herpes überhaupt weg. Dann zeigten sie die hauptsächlichen Unterscheidungsmerkmale, wie die neuralgischen Schmerzen, die Immunität bei Zoster, die Neigung zu Rezidiven bei Herpes simplex, beim Zoster einseitiges Auftreten und sein Lieblingsplatz der Rumpf, beim Herpes doppelseitiges Auftreten und zwar überall an der Haut (Herpes labialis, facialis, digitalis, glutaealis, genitalis, progenitalis). Auffallend ist auch, daß Herpes im höheren Alter gegenüber Zoster immer mehr zurücktritt, was vielleicht durch Abnahme des durch den Geschlechtsverkehr entstehenden Herpes genitalis zu erklären ist. Auch Schönfeld vertritt die Dualitätshypothese und behandelt deshalb Zoster und Herpes simplex in getrennten Kapiteln. Gleichzeitiges Vorkommen von Herpes simplex und zoster hält er für eine große Seltenheit.

Das Hauptproblem ist die Uebertragung und die Virusfrage. Man findet in der Literatur einige Fälle, welche für direkte Uebertragung sprechen. So berichtet Scheer von einem 9jährigen Knaben, der an Herpes recidivans labialis litt und beim Spiel seine 8jährige Schwester in die linke Brustseite biß. 18 Tage später entwickelte sich bei diesem Mädchen, das früher nie an Herpes litt, ein charakteristischer Herpes, welcher nach einigen Tagen wieder abklang und nie wieder auftrat. Schönfeld führt einen Fall von le Fur an: Hier handelt es sich um einen 38jährigen Mann ohne Lues, Gonorrhoe und Herpes,

welcher zu einem Herpes genitalis durch Verkehr mit einer an Menstruationsherpes leidenden Frau kam.

Im Jahre 1912 entdeckte Grüter das Herpes-Virus (künftig Hp. V.). Er wies es nach durch Kaninchen-Corneal-Impfung. Gildemeister gelang wiederholt beim Kaninchen der Nachweis des Virus im Liquor bereits 24 Stunden nach cutaner Impfung. „Das Virus blieb im Liquor bis zu 14 Tagen nach der Injektion nachweisbar. Jedoch war die Zahl der positiven Befunde in der ersten Woche größer als in der zweiten." Löwenstein kam zur Ueberzeugung, daß das Hp. V. filtrierbar ist und daß es sich um einen verbreiteten ubiquitären Infektionsstoff dabei handele. Minami und Ehara konnten die Filtrierbarkeit des Virus von Herpes labialis und genitalis durch testiculare, corneale und subdurale Impfung des Filtrates auf Kaninchen nachweisen. Die Italiener Bastäi und Busacca berichten in einem Aufsatz betitelt „Die Pathogenese des Herpes febrilis", daß es ihnen gelungen ist, beim Kaninchen durch Cornealimpfung das Hp. V. im Blut und Liquor nachzuweisen und zwar waren von 21 Untersuchungen 18 positiv im Liquor, 14 positiv im Blut, 3 negativ im Liquor und Blut. Aber es finden sich andererseits in der Literatur auch gegenteilige Ansichten. So schreibt Schönfeld in seinem Handbuchartikel, daß Schabel bei 43 punktierten Fällen in keinem Fall ein fortzüchtbares Virus erzeugen konnte. Auch Ravaut und Rabeau verzeichnen negative Liquorverimpfungen.

Kumer sprach auf dem dermatologischen Kongreß im Jahr 35 in Budapest eingehender zur Herpesforschung: Zwei Wege, stellt er fest, gibt es zum Nachweis des Hp. V: 1. Ueberimpfung auf Tiere. 2. Das Vornehmen von Auto- und Heteroinoculationen mit Hp. V. am Menschen. „Im Speichel läßt sich das Hp. V. auch nach Abklingen der klinischen Erscheinungen noch einige Zeit lang nachweisen. Bei Herpes-Eruption kreist das Hp. V., wie schon Löwenstein und Levaditi geäußert haben, im Blut, ohne eine richtige Septikaemie zu veranlassen. Einen neuen Weg zur Herbeiführung der Herpes-Infektion beschritten Zurukzoglu und Hruszek mit ihrer percutanen Herpes-Impfung (d. h. Herpes-Inokulation durch Einreiben des reinen oder mit Salben gemischten Herpesbläscheninhalts in die Haut)."

Weiter wendet sich Kumer zu der Frage der exogenen oder endogenen Entstehung: „Bastai und Busacca halten die Tonsillen für die Eintrittspforte und glauben, daß von dort das Virus auf dem Blutweg sekundär in die Haut und Schleimhaut gelangt. Friedenwald nimmt eine Tröpfcheninfektion an und eine Wanderung des Virus auf den peripheren Nervenbahnen." Mit der Beobachtung, daß die Herpes-Recidive immer an derselben Stelle auftreten und auch die Herpes-Impfungen auf den Ort der Einbringung des Virus beschränkt bleiben, hält Kumer die endogene Entstehungstheorie widerlegt.

Ein weiterer Herpes-Forscher, nämlich Lipschütz, äußert sich wie folgt: „Die Uebertragung des Genitalherpes ist einwandfrei gelungen. Es ist möglich, daß die Scheidensekrete das spezifische Virus enthalten und daß in der Mehrzahl der Fälle der Genitalherpes durch den Coitus übertragen wird."

Von dem Amerikaner Kooy wissen Luger und Lauda zu berichten, daß es ihm in 3 Fällen gelungen ist, aus Herpes febrilis-Bläschen ein Gram-negatives Stäbchen zu züchten. Mit der Reinkultur dieser Stäbchen sei es ihm gelungen auf der Kaninchen-Cornea eine typische Impfkeratitis zu erzeugen. Luger und Lauda bestätigen jedoch diese Angaben nicht und sind der Ansicht, daß es sich um ein filtrierbares Virus handelt, zumal es ihnen geglückt ist, durch corneale Impfung mit Gehirn-Rückenmark und Blut eine Impfkeratitis zu erzeugen.

Zu der traumatischen Entstehungsfrage berichtet Schönfeld noch, daß die traumatische Entstehung des Herpes der Conjunctiva bei Augenärzten immer Anhänger gefunden hat. Auch Zahnärzte hätten ab und zu in Reizzuständen, die von gangränösen Zahnwurzeln ausgehen, die Ursache eines Herpes labialis gesehen (Carpenter).

Kumer ist der Ansicht, daß an der Stelle eines früheren Herpes ein Trauma einen Neuausbruch bewirken kann.

Schönfeld hält übrigens das Angehen der Ueberimpfung bei anderen Menschen beim Herpes simplex durchaus nicht für die Regel. Er ist der Ansicht, das Hp. V. hafte immer besser auf dem Herpes-Träger oder bei Menschen, die an einer Krankheit leiden, welche häufig von Herpes begleitet ist, wie Pneumonie, Encephalitis usw. Die Versuche, mit dem unbekannten Hp. V. beim Menschen auf dem Umweg über das Tier Herpes hervorzurufen, würden zwar einige positive Ergebnisse, auf der

anderen Seite aber in größerer Zahl negativen Ausfall zeigen. Ferner stellte er fest, daß Widersprüche bestehen zwischen der Pathologie des Herpes beim Tier und beim Menschen. Beim Tier komme es zu länger dauernder, fast vollkommener Immunität des geimpften Auges, beim Menschen zu häufigen Rückfällen und Neuerkrankungen.

Als Abschluß der Virusfrage die Meinung Schönfelds: „Alle Herpes simplex-Formen werden durch ein einheitliches Virus erzeugt. Es wird in den meisten Fällen exogen übertragen und bleibt überall an der Haut haften, ohne immer zu Krankheitserscheinungen zu führen. Die Kraft des Virus erlischt nach Ablauf der Krankheit, eine Immunität hinterbleibt nicht. Das Hp. V. kommt in den Bläschen von Herpes simplex vor. Ferner findet es sich im Gehirn und Rückenmark nach Herpes-Impfung erkrankter Tiere."

Dieses vielbesprochene Virus spielt aber nicht allein in der Herpes-Frage eine so bedeutende Rolle, sondern wurde bereits in Zusammenhang mit mehreren anderen Krankheiten gebracht. Daß es mit dem Zoster-Virus wohl nicht identisch sein kann, wurde schon eingangs erwähnt. Dörr führt hierfür auch die verschiedene Inkubationszeit der beiden Krankheiten an, ferner die Tatsache, daß das Zoster-Virus eine ausgesprochene Affinität zu den Ganglien der hinteren Wurzeln der der Spinalnerven besitze.

Eine andere Frage ist die, ob Herpes simplex in Zusammenhang mit den Varicellen zu bringen ist. Sucht man in der Literatur nach solchen Fällen, so findet man einige Zoster-Fälle beschrieben, aber keinen Herpes simplex. Auch bei der fraglichen Idensität Zoster-Varicellen hält Schönfeld Zurückhaltung für angebracht. Dörr meint, daß zwischen dem Zoster-Virus und dem spezifischen Infektionsstoff eine engere Verwandtschaft bestehe. Jedenfalls sind die Mitteilungen darüber noch sehr spärlich und eine eindeutige Lösung gibt es noch nicht.

Ein wichtigeres und viel mehr im Vordergrund des Interesses stehendes Problem ist die fragliche Identität von Herpes und Encephalitis-Virus. Zu dieser Frage wurde schon eine große Zahl von Versuchen ausgeführt. Einige seien hier erwähnt. Kling, David und Liljenquist wenden sich gegen die Hypothese, daß das Virus der Encephalitis und des Herpes als ein einheitliches aufzufassen sei. Lauda schreibt, daß

verschiedene Autoren von Encephalitis-Kranken Vira züchten konnten, welche die gleichen Merkmale, wie das Virus des Herpes simplex aufwiesen und mit diesem wohl identisch oder nahe verwandt seien. Gay glaubt, daß die Hypothese, welche die epidemische Encephalitis für einen veränderungsfähigen oder sich anpassenden, neurotropen Stamm des Hp. V. hält, an Ueberzeugungskraft gewonnen hat. Er schildert noch einen Fall von menschlicher Encephalitis, bei dem das Hp. V. isoliert wurde. Balo schließt aus Experimenten, daß es nicht begründet ist, die Identität des Erregers der Encephalitis epid. mit dem des Herpes simplex als erwiesen zu betrachten. Aehnlich drückt sich Flexner aus, der den wirklichen Erreger der Encephalitis für noch nicht entdeckt hält und meint, daß bei den spärlichen Uebertragungen der menschlichen Encephalitis es sich möglicherweise um accidentelle Verunreinigung mit Hp. V. handelt. Bei Schönborn heißt es: „Für die gemeinsame Aetiologie der beiden Krankheiten sprechen nur experimentelle, keine klinischen Ergebnisse. Herpes-Encephalitis des Kaninchens und menschliche Encephalitis sind nicht identisch." Bastai und Busacca unternahmen intracutane und corneale Impfungen und es traten die vom Herpes her bekannten Erscheinungen auf, ohne irgendwelche encephalitischen Symptome. Darum glauben sie, daß es sich bei dem sog. Encephalitis-Virus um das Herpes-Virus handelt, welches sich gelegentlich auch bei Personen findet, die an Encephalitis erkrankt sind. Dörr und Schnabel befaßten sich gleichfalls mehr mit dieser Identitätshypothese. Bei ihnen heißt es: „Zugunsten der Identitätshypothese sprechen 1. daß es schon wiederholt (Levaditi, Dörr, Schnabel, Luger, Lauda) gelungen ist, durch Uebertragung der Lumbalpunktate oder der Hirnsubstanz von Encephalitis-Fällen auf Kaninchen Stämme zu züchten, welche hinsichtlich sämtlicher Eigenschaften dem Hp. V. glichen; 2. daß das Hp. V. bei Versuchstieren Hirnerkrankungen erzeugt, welche nicht nur durch ihre Lokalisation, sondern auch durch Symptomatologie, Verlauf und pathol.-histol. Befunde völlig dem klin. und anat. Bild der Encephalitis gleichen oder doch gleichen können; 3. daß die Encephalitis nach der allgemein herrschenden Ansicht eine übertragbare Krankheit ist, daß es aber bisher nicht geglückt ist, andere als die „herpetiformen" Virusarten als spez. Erreger glaubhaft nachzuweisen. Dagegen sprechen 1. daß

der Herpes eine sehr häufige, die Encephalitis eine relativ seltene Erkrankung ist; 2. daß die epidemische Häufung von Encephalitis-Fällen in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe nicht mit erhöhter Frequenz der Herpes-Fälle einhergeht; 3. daß sich an spontane Herpes-Erkrankungen der Haut oder der Cornea des Menschen keine Encephalitis anschließt; 4. daß man bei Encephalitis nur sehr selten Herpes der Haut als Begleiterscheinung festgestellt hat." Abschließend stellen sie dann fest, daß die Frage weder im positiven noch im negativen Sinn beantwortet werden kann. Einleuchtender sind aber sicher die gegen die Identität sprechenden Gründe, zumal bei den dafürsprechenden andauernd Tierversuche die erste Rolle spielen, von welchen aus wir bekanntlich nicht ohne weiteres auf menschliche Verhältnisse schließen dürfen. Zum Schluß die Ansicht Schönfelds: „Die histol. Untersuchung der Kaninchencornea nach Hp. V.-Impfung gab Bilder, wie man sie auch bei Encephalitis antreffen kann." Er wirft dann die Frage auf: „Ist das Hp. V., weil es beim Tier enceph. Veränderungen macht, dem Virus der menschlichen Encephalitis, das beim Tier ähnliche Veränderungen hervorruft, analog?" Und beantwortet die Frage erfahrungsgemäß: „Die Verallgemeinerung von Befunden im Tierversuch, insbesondere beim Kaninchen, sind immer gewagt. Beim Kaninchen könnten also normalerweise Bedingungen vorhanden sein, die sich beim Menschen nur unter pathol. Umständen finden oder andersartige latente Erkrankungen des Kaninchens könnten die Ursache solcher enceph. Veränderungen sein. Alles in allem tut man wohl gut, heute noch daran festzuhalten, daß das Herpes- und Eecephalitis-Virus nicht identisch sind."

Letzlich sei hier noch eine Krankheit erwähnt, welche allemnach auch dem Herpes nahesteht, nämlich die Stomatitis aphtosa. Kumer schildert in der „Wiener klin. Wochenschrift" 8 solche Krankheitsfälle. Die angestellten Tierversuche wiesen in allen 8 Fällen das Hp. V. nach. Nachdem er im folgenden Jahr nochmals 12 im Tierexperiment positive Krankheitsfälle beobachtet hatte, ist er überzeugt, daß dieses Krankheitsbild durch das Hp. V. bedingt ist und einen atypischen Herpes darstellt. Auch die klinische Differentialdiagnose ist klar, indem die Stomatitis aphtosa einzelne, isolierte Schleimhauteffloreszenzen aufweist, dagegen Herpes simplex als typischer

„Herpes“ mit zahlreichen in Gruppen stehenden Bläschen auftritt. Zamorani nimmt an, daß eine Beziehung zwischen Stomatitis aphtosa und Herpes besteht, aber nicht, daß sie identisch sind. Diese Ansicht findet man in der Literatur noch mehrere Male vertreten. Herz fand, daß herpes-infizierte Tiere mit Stomatitis-Virus nicht mehr infizierbar sind bis 15 Wochen nach Erstimpfung. Auch hier herrscht noch keine endgültige Klarheit. Doch sollen diese Probleme an dieser Stelle nicht weiter bis ins einzelne aufgerollt werden; sie sollten nur nicht ganz unerwähnt bleiben, da sie auch mit zu den Herpes-Problemen gehören.

Nun zu unserer eigentlichen Frage, den Liquoruntersuchungen. Viele Krankheitsbilder kennen wir, bei denen die Liquorbefunde eine große Rolle spielen und genau bekannt sind. Anders ist es bei den Herpes-Erkrankungen. Hier sind die Liquorbefunde bis jetzt sehr spärlich. Etwas mehr darüber findet man beim Zoster und vielleicht entdecken wir auch hier wieder einen Gegensatz. Ueber die Befunde beim Zoster äußert sich Schönfeld folgendermaßen: „Es sind mehr oder weniger deutliche entzündliche Veränderungen in der Hirnrückenmarksflüssigkeit als Zell- oder Eiweißvermehrung bzw. als beides und als Veränderungen im Ausfall der Kolloidreaktionen nachzuweisen. Eine Zellvermehrung fanden in einzelnen ihrer Fälle Abadie, Brandeis, Kleefeld, Marinescu, Kafka, Merzbacher, Schönfeld. Eiweißvermehrung wurde gelegentlich von Brown, Dujardin, Schönfeld, Targowla gesehen.“

Schüßler-Graz beschäftigte sich speziell mit den Liquoruntersuchungen bei Zoster. Von 18 genau durchuntersuchten Fällen wurden 16 von ihm verändert gefunden. Pandy 15mal positiv, Nonne-Apelt 12mal positiv, 6mal erhöhte Zellzahl, 12mal Goldsolveränderungen. Er hält entsprechend diesem Resultat die Liquorveränderungen bei Zoster für sehr häufig und führt diese bisher wenig festgestellte Tatsache auf genaue Untersuchungen zurück.

Entsprechende Untersuchungen bei Herpes simplex, die bis jetzt allerdings sehr selten angestellt wurden, ergaben folgendes Resultat: Ravaut und Darré bemerkten bei der Lumbalpunktion nur in einem Fall eine trübe Cerebrospinalflüssigkeit und konnten auch in diesem Fall nur wenige polynukleäre

Leukocyten feststellen. Im Tierversuch unternahm Benfiglio bei 4 nicht vorbehandelten Kaninchen die Lumbalpunktion und fand bei 2 Zellvermehrung. Bei 1 Tier positive Phase I und bei 3 Tieren positive Mastixreaktion.

Schönfeld schreibt hierzu im Handbuch: Er habe bei allen Formen des Herpes auf Liquorveränderungen geachtet, aber hier noch keine Zell- oder Eiweißvermehrung gefunden, die auf Herpes simplex zurückzuführen gewesen wäre. An einer anderen Stelle: „Auch Befunde in der Rückenmarksflüssigkeit vermögen zur Differentialdiagnose beizutragen: Finden sich Veränderungen und sind sie nicht auf eine luetische oder andersartige Erkrankung zurückzuführen, so sprechen sie für Zoster, eine normale Rückenmarksflüssigkeit spricht für Herpes simplex."

Wir haben nun in der hiesigen Klinik in letzter Zeit bei allen Patienten, die an Herpes litten, die Suboccipitalpunktion durchgeführt und mit dem Liquor folgende Untersuchungen angestellt: Pandy, Nonne-Apelt, Zellzählung, Mastix, Goldsol- und Wassermann'sche Reaktion.

Zu folgendem s. Tab. S. 11.

Von den 15 durchuntersuchten Fällen waren nun 12 in allen Reaktionen negativ; vor allem war auch die Zellzahl nie erhöht. Fall 7 und 8 zeigen eine schwach positive Pandy und N.-A. Reaktion, was auf eine geringe Blutbeimischung zurückzuführen sein dürfte, aber keine erhöhte Zellzahl, Mastix und Goldsol sind ebenfalls negativ. Nur Fall 12 weist bei schwach positiven Eiweißreaktionen eine Zellzahl von $^9/_3$ Zellen auf.

Weiter machten wir folgende Complementbindungsversuche:

1. Wir brachten den Liquor eines frischen Herpes-Kranken mit dem Bläscheninhalt eines an Dermatitis herpetiformis erkrankten Patienten zusammen. Die angestellte Complementbindungsreaktion, sowie der Kontrollversuch fielen negativ aus.
2. Bläscheninhalt einer frischen Urticaria bullosa wurde als Antigen zum Serum von Kranken mit abgeheilten Herpesbläschen gebracht. C. B. R. und Kontrollversuch negativ.
3. Bläscheninhalt von Dermatitis herpetiformis wurde als Antigen zum Serum von Kranken mit abgeheiltem Herpes

gebracht, und wieder war die C.B.R. und der Kontrollversuch negativ.

| Fall | Pondy | Nonne-Apelt | Zell-Zahl | Wa.R. | Mastix | Goldsol |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Eis. Nr. 1 | — | — | 3/3 | — | 11000000 | 00000000 |
| Breitm. Nr. 2 | — | — | 2/3 | — | 11000000 | 00000000 |
| Ha Nr. 3 | — | — | 0/3 | — | 11000000 | 00000110 |
| Bä. Nr. 4 | — | — | 4/3 | — | 23210000 | 01233110 |
| We. Nr. 5 | — | — | 4/3 | — | 10000000 | 10000000 |
| Ma. Nr. 6 | — | — | 0/3 | — | 00000000 | 00000000 |
| Ba. Nr. 7 | + | + — | 4/3 | — | 00000000 | 00000000 |
| Lei. Nr. 8 | + — | + — | 5/3 | — | 10000000 | 00000000 |
| Fla. Nr. 9 | — | + — | 2/3 | — | 00000000 | 00000000 |
| Kü. Nr. 10 | — | — | 0/3 | — | 00000000 | 00000000 |
| Lö. Nr. 11 | — | + | 3/3 | — | 10000000 | 00000000 |
| Fu. Nr. 12 | + — | + — | 9/3 | — | 12210000 | 01111200 |
| Stín. Nr. 13 | — | — | 4/3 | — | 00000000 | 00000000 |
| Faßb. Nr. 14 | — | — | 4/3 | — | 11000000 | 00000000 |
| Schr. Nr. 15 | — | — | 3/3 | — | 00000000 | 00000000 |

Die Complementbindungen, welche seit Ehrlichs grundlegenden Versuchen immer mehr ausgearbeitet und verfeinert wurden, spielen heutzutage insbesondere auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten eine führende Rolle. Darum haben auch wir noch diese verschiedenen Complementbindungsreaktionen durchgeführt, um nichts unversucht zu lassen und um jede, wenn auch zahlenmäßig geringe Liquorveränderung aufhellen zu können. Die Complementbindungsreaktionen sind einerseits

bekanntlich von sehr großer Bedeutung zur Diagnose der Krankheiten — unter dem Namen Wassermann haben sie in der Luesforschung sich Weltbedeutung errungen —, andrerseits können sie auch zu differential-diagnostischen Fragen herangezogen werden.

Was die Literatur über C.B.R. in bezug auf die Hautkrankheiten und speziell auf Herpes betrifft, so findet man hier nicht allzu vieles und vor allem auch nichts Einheitliches:

Urbach berichtet über solche C.B.R. bei Pemphigus und Duhring. Er führte sie in der Weise durch, daß als Antigen teils frisch aktivierter Blaseninhalt teils Gehirnfiltrat von mit Pemphigusmaterial infizierten Kaninchen verwendet und die Reaktion mit dem Blutserum der zu untersuchenden Patienten angestellt wurde. Untersucht wurden 2 Pemphigus- und 7 Duhring-Kranke. Als Kontrollen wurden 33 Sera von diversen Hautkranken verwendet. Alle 9 zur Pemphigusgruppe gehörigen Kranken zeigten eine deutliche Complementbindung in insgesamt 20 Serumproben an 6 verschiedenen Versuchstagen, während sämtliche Kontrollen negativ verliefen.

Netter, Arnold und Urbain wollen in der Bläschenlymphe oder den Schorfen, sowie im Blutserum bei Zoster-Patienten die Anwesenheit von spezifischen Antigenen und Antikörpern nachgewiesen haben. Diese Complementbindung benützten sie zugleich zur Differentialdiagnose zwischen Zoster und Varicellen, da bei ersteren das Virus im Zustand der Latenz während einer unbegrenzten Periode beherbergt werden könne.

Riecke macht Mitteilungen über die bei Pemphigus-Kranken angestellte Wassermann'sche Reaktion und stellt 26 positive 15 negativen Reaktionen gegenüber, wobei nur 2 von den 26 positiven eine latente Lues erworben hatten. Weiter untersuchte er einen 12jährigen Knaben mit schwerem Pemphigus mittels des Complementbindungsverfahrens und erhielt mit mit einem Antigen einen positiven, mit zwei anderen Antigenen einen negativen Ausschlag. Zu dem teils positiven teils negativen Ausfall der Wa.R. erklärt Riecke, daß die Meinung, es könnte sich beim Pemphigus um eine syphilogene Erkrankung handeln, von vorneherein abzulehnen ist und vorerst der positiven Wa.R. keine irgendwie pathognomonische Bedeutung zugesprochen werden darf.

Krauß unternahm Versuche, die Complementablenkung zur Differenzierung und Diagnose der filtrierbaren Virusarten zu benützen. Aus den Versuchen hat sich mit Wahrscheinlichkeit ergeben, daß in dem Gehirn der postvaccinalen Encephalitis-Kranken ein Antigen und im Serum ein Antikörper vorhanden sein dürfte, welche zu dem Virus der Encephalitis oder zu den Herpes-Stämmen in irgendeiner Beziehung stehen. Das Serum der postvaccinalen Encephalitis gäbe mit Herpes-Virus Ablenkung.

Ehara stellte Complementbindungsversuche bei Herpes simplex und Zoster an. Als Antigen dienten alkoholische Hodenextrakte von Kaninchen, welche mit Herpes labialis und genitalis sowie Zoster intratesticulär geimpft worden waren. Bei Herpes sowie Zoster habe sich vom 10.—20. Tage nach Krankheitsbeginn bis zum etwa 3. Monat positive Complementbindung ergeben. Nach cornealer Impfung von Kaninchen mit Herpes labialis, genitalis und Zoster sei ebenfalls Complementbindung im Serum der Tiere aufgetreten, welche sich vom 10.—20. Tag nach der Impfung bis zum 10. Monat danach hätte feststellen lassen.

Tedorovitch diente als Antigen entweder die Verdünnung der Flüssigkeit, die aus experimentellem konfluierendem Herpes entnommen war, oder die getrockneten Borken. Mit Serum von Menschen, welche spontan oder experimentell an Herpes erkrankt waren, trat nie Complementbindung ein. So ist er der Ansicht, daß im Serum des Herpeskranken also keine durch Complementbindung nachweisbaren Antikörper vorhanden sind. Beim Affen dagegen sei die Reaktion positiv gewesen. Ferner habe sich gezeigt, daß das Serum der Varicellenkranken nicht mit Herpes-Antigen das Complement ablenkt: also bestünde zwischen Herpes-Antigen und dem Varicellen-Antigen keine Aehnlichkeit.

Fassen wir die Ergebnisse der Literatur zusammen, so scheint bei Pemphigus allerdings die Complementbindungsreaktion mit Antigen recht häufig einen positiven Ausfall aufzuweisen; ebenso wie Krauß mit Antigen aus dem Gehirn eines Encephalitis-Kranken und dem Serum eine Complementbindung beobachtet zu haben glaubt. Bei Ehara stößt man wieder auf Tierversuche, bei welchen als Antigen alkoholische Hodenextrakte von Kaninchen, welche mit Herpes labialis und Zoster

intratestikulär geimpft waren, benützt wurde und wobei im Serum der Kaninchen eine positive Complementbindung aufgetreten sein soll. Interessant sind dann wiederum die Ergebnisse, welche man bei Tedorovitch vorfindet. Er macht seine Versuche am menschlichen Objekt, wenigstens teilweise, und kommt zum gleichen negativen Resultat wie wir.

Wenn nun gemäß seinen Untersuchungen nicht einmal im Serum die Antikörper vorhanden sind, welche für die nötige Complementablenkung erforderlich wären, dann wäre es wohl auffällig, wenn wir sie im Liquor vorfinden und hier eine positive Complementbindung erfahren würden. Bezeichnenderweise sind auch seine Tierversuche positiv.

Thomson führte C.B.R. mit einem Antigen, bestehend aus Zoster-Schorfen mit Seren von 88 Zosterfällen durch und es ergab sich durchweg ein negatives Resultat.

Brain versuchte den Nachweis von Herpes-Antikörpern im menschlichen Serum durch die Complementablenkungsmethode zu bringen und fand, daß bei seinen Untersuchungen 44 % von menschlichen Seren unter Verwendung eines Herpes-Antigens einen spezifischen Ausschlag mit der Complementablenkungsmethode ergeben hätten.

Auffallend ist bei den erwähnten Versuchen, daß bei Tierexperimenten viel häufiger eine Complementbindung auftrat als bei Menschen. Jedenfalls glaube ich aus unseren Versuchen, zusammen mit den in der Literatur aufgezählten gleichlautenden von Tedorovitch, Thomson, teilweise auch Brain, schließen zu dürfen, daß bei Herpes eine Complementbindung normalerweise nicht auftritt und sich weder im Serum noch im Liquor Antikörper nachweisen lassen. Und es ist die Pflicht unserer exakten medizinischen Forschung, sich nicht dem Gedanken hinzugeben, wenn man nun bei dieser oder jener Krankheit stets eine positive C.B.R. erfahren hat, dann müsse dies auch bei Herpes der Fall sein. Oder beleuchten wir die Frage von der anderen Seite: Würden sich im Serum oder Liquor des Menschen wirklich Antikörper finden, dann müßte unbedingt eine positive C.B.R. stattfinden, und zwar nicht so, daß ab und zu einmal dieser oder jener Forscher eine positive Reaktion entdeckt zu haben glaubt, sondern es müßte eine weitgehende Uebereinstimmung darüber herrschen. Unsere Versuche gestatten jedenfalls nur diesen Schluß.

Da sich also bei allen unseren Versuchen der Liquor niemals so verändert erwiesen hat, daß man ihn als pathologisch hätte ansprechen können, so scheint es mir sehr unwahrscheinlich, daß sich im Liquor jenes Herpes Virus befinden soll. Es sollten sich doch sonst wohl irgendwelche Veränderungen feststellen lassen, denn so ganz indifferent dürfte sich das Virus wohl doch nicht verhalten; wenn auch freilich die Möglichkeit besteht, daß das Virus sich mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden nicht fassen läßt und es vielleicht einer späteren Zeit mit noch feineren Untersuchungsmethoden offen bleibt, das Virus zu demonstrieren.

Wenn nun dieser oder jener Forscher trotzdem einmal eine leichte Veränderung des Liquor gefunden zu haben glaubt, so scheint mir sehr wahrscheinlich, daß sie auf irgendeine andere Erkrankung und nicht auf Herpes zurückzuführen ist. Die Versuche Gildemeisters, Bastais und Busaccas wurden mit Tieren ausgeführt und sind deshalb schon nicht ohne weiteres auf menschliche Verhältnisse zu übertragen. Schabel konnte in 43 Fällen — die höchste in der Literatur bekannte Zahl — niemals ein Virus finden.

Die Liquorveränderung bei Zoster kann man sich sehr einleuchtend damit erklären, daß die entzündliche Ganglienzelle solche Veränderungen hervorruft, aber bei Herpes simplex, der sich nicht auf die Ganglienzellen lokalisiert, fällt auch dieser Erklärungsgrund weg.

Zum Schluß und zusammenfassend sei nochmals festgestellt: daß als Erreger der Herpeserkrankung ein ultravisibles Virus angenommen werden muß, darüber ist sich heutzutage wohl alles einig. Denn dies ließ sich, wie wir aus der Literatur ersehen, durch Ueberimpfung des Herpesbläscheninhaltes auf Tiere nachweisen, auch gelang sein Nachweis im Speichel und Blut. Ferner gelang der Nachweis des Virus durch intracutane Verimpfung des Herpesbläscheninhaltes. Dagegen gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, daß sich das Virus in den nervösen Centralorganen des Menschen findet, denn 1. sind die in der Literatur beschriebenen Ueberimpfungen fast durchweg negativ ausgefallen und 2. wiesen alle unsere Liquoruntersuchungen und die weit überwiegende Mehrzahl der entsprechenden Untersuchungen in der Literatur ein negatives Ergebnis auf; was meiner Ansicht nach ebenfalls gegen die Annahme spricht, daß das Virus im Gehirn und Liquor aufzufinden ist.

Zum Schluß sei es mir noch gestattet, Herrn Prof. Dr. Linser für die freundliche Ueberlassung des Themas meinen verbindlichsten Dank zu sagen.

# Literaturverzeichnis.


1. Balo: „Ueber das Verhältnis des Herpes zur epidemischen Encephalitis". Zentralblatt Bd. 26, S. 675.
2. Bastai-Busacca: „Ueber die Pathogenese des Hp. febrilis". Mü. med. Wo. 1924, S. 1056.
3. — —: „Beziehungen zwischen Herpes und Encephalitis Virus". Zentralblatt 12, S. 355.
4. Benfiglio: „Reperti de liquor in conigli normali". Zentralbl. Bd. 11, S. 59.
5. Dörr: „Ergebnisse der neueren experimentellen Forschung über die Aetiologie des Herpes". Zentralblatt 15, S. 289.
6. Ehara: „Complementbindungsversuche bei Herpes simplex und Zoster". Zentralblatt 1928, S. 497.
7. Flexner: „Epidem. Encephalitis und Herpes". Zentralblatt Bd. 25, S. 80.
8. Gay: „Das Herpes-Encephalitisproblem". Zentralblatt Bd. 48, S. 173.
9. Gildemeister Watanabbe: „Ueber den Nachweis von Hp. V. im Liquor cerebrospinalis bei cutan mit Hp. V. infizierten Kaninchen". Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 38, 1931, S. 603.
10. Kling, David, Liljenquist: „Herpes und Encephalitisproblem". Zentralblatt Bd. 7. S. 249.
11. Kumer: „Internationaler Dermatologenkongreß. Budapest 1935.
12. Kumer: „Ein Beitrag zur Aetiologie der Stomatitis apthosa". Win. klin. Wo. 1933, S. 711.
13. Krauß: „Zur Aetiologie der postvaccinalen Encephalitis". Med. klin. Wo. 1925, S. 1872.
14. Lauda: „Der jetzige Stand der experimentellen Herpes und Encephalitis Forschung. Wie. klin. Wo. 1923, S. 231.
15. Lipschütz: „Untersuchungen über die Aetiologie der Krankheit der Hp. Gruppe". Archiv für Dermatologie und Syphilis 136, 1921, S. 251.
16. Löwenstein: „Das Virus des fieberhaften Herpes". Berliner klin. Wo. 1919, S. 1222.
17. Luger-Lauda: „Zur Aetiologie des Hp. febrilis". Wie. klin. Wo. 1921, S. 251.
18. Minami-Ehara: „Ueber die Fitrierbarkeit des Hp. Virus". Archiv für Dermatologie und Syphilis 152. 1926, S. 664.
19. Netter, Arnold, Urbain: „Complementbindung bei Gürtelrose und Windpovken". Zentralblatt 1932, S. 697.
20. Ravaut et Darré: „Les réactions nerveuses au cours des herpes gen". Ann. de derm. et syph. 1904.
21. Riecke: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
22. Scheer: „Direkte Uebertragung des Herpes simplex von Mensch zu Mensch". Mü. med. Wo. 1931, S. 613.
23. W. Schönfeld: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
24. Schüssler: „Ueber die Liquorveränderungen bei Zoster". Dermat. Wo. Bd. 100, S. 381.
25. Tedorovitch: „Die Complementbindung im Verlauf der Herpes Inoculation bei Menschen und Affen". Zentralblatt 1926, S. 376.
26. Urbach: „Ueber eine Complementbindungsreaktion bei Pemphigus Erkrankungen". Zentralblatt 1935, S. 552.

## Lebenslauf.

Am 11. Mai 1913 wurde ich, Kurt Höring, als Sohn des damaligen Kapitänleutnant Eugen Höring in Stuttgart geboren. Meine Jugendjahre verbrachte ich in Wilhelmshafen und Kiel. Im Jahre 1919 kam ich in die Grundschule in Stuttgart und im Jahre 1921 auf das Gymnasium in Rottweil, wo ich im Frühjahr 1931 das Abitur ablegte. Dann widmete ich mich dem Medizinstudium an den Universitäten Tübingen und Freiburg. Im Frühjahr 1934 bestand ich in Tübingen das Physikum. Ein klinisches Semester verbrachte ich in Berlin, die übrigen in Tübingen, wo ich im Winter 1936/37 das Staatsexamen ablege.